N° 349.

RÉSINE DE QUINQUINA

DE MONTPELLIER

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à l'École supérieure
de Pharmacie de Montpellier

Le 6 Août 1884

Par Désiré GARRIGUES

Interne des Hôpitaux (Concours de décembre 1882),
Lauréat de l'École de Pharmacie (Concours 1882-1883-1884).
Médailles de bronze des Travaux pratiques (Années 1882-1883-1884).
Étudiant en Médecine.

POUR OBTENIR LE GRADE DE PHARMACIEN DE 1re CLASSE.

MONTPELLIER

TYPOGRAPHIE ET LITHOGRAPHIE BOEHM ET FILS

ÉDITEURS DU MONTPELLIER MÉDICAL, DE LA REVUE DES SCIENCES NATURELLES,
IMPRIMEURS DE LA GAZETTE HEBDOMADAIRE DES SCIENCES MÉDICALES

1884.

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER.

PROFESSEURS

MM. E. DIACON (I. P. ✠), Directeur. .	*Chimie générale.*
J.-E. PLANCHON ❋ ✠ ✠ (I. P. ✠).	*Hist. naturel. des médic.* / *Botanique.*
F. JEANJEAN (I. P. ✠).....	*Chimie anal. et Toxic.*
L. SOUBEIRAN ✠ ✠ ✠ ✠.....	*Pharmacie.*
A. IMBERT.	*Physique.*

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM. MASSOL, chargé du cours.....	*Minéralogie.*
COURCHET, chargé du cours.....	*Matière médicale.*

B. CAUVY (I. P. ✠), professeur honoraire.

AGRÉGÉS

MM. Th. MALOSSE ✠.
G. MASSOL.
N...
N...

Secrétaire : F.-J. BLAISE.

Nota.— L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A Monsieur PEZET

Docteur-Pharmacien.

A MES MAITRES

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT

MEIS ET AMICIS

D. GARRIGUES.

PRÉFACE

Dès le début de nos études pharmaceutiques, nous avons été frappé par la difficulté qu'il y avait à se procurer des renseignements exacts, sur la préparation de la Résine de quinquina de Montpellier.

Les pharmacopées les plus connues, celles de Soubeyran, de Dorvault, ne donnent que des préparations fausses ; le Codex de 1856 n'en parle même pas.

Aussi étions-nous réduits à chercher cette préparation dans les vieilles pharmacopées de Montpellier, qui ne la donnaient que très imparfaite.

Nous résolûmes de profiter de notre stage pour arriver à établir un *modus faciendi* convenable. Pendant notre internat, nous avons déterminé la composition du produit qui nous occupe ; notre stage médical nous a servi à recueillir ce qui nous manquait sur les propriétés de ce médicament.

C'est le résultat de ces recherches que nous consignons dans notre Thèse inaugurale.

Nous avons divisé notre travail en cinq chapitres, qui contiennent :

Le I^er^, l'Historique.
Le II^e^, la Préparation.
Le III^e^, les Propriétés pharmaceutiques.
Le IV^e^, les Propriétés médicinales.
Le V^e^, la Pharmacologie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534908_0101

RÉSINE DE QUINQUINA

DE MONTPELLIER

CHAPITRE PREMIER

Historique.

L'histoire de la Résine de quinquina de Montpellier, bien qu'elle ne remonte pas très loin, nous est nécessaire pour établir l'identité du produit que nous nous proposons d'étudier. Nous verrons en effet que sous le nom de Résine de quinquina, on trouve des produits de composition différente et ne jouissant pas, par suite, des mêmes propriétés. Il nous sera facile, en recherchant l'introduction de ces médicaments dans la thérapeutique, de déterminer à quel produit on doit donner le nom de Résine de quinquina. Le Dr Chrestien, savant praticien de Montpellier, fut le premier à employer une préparation de ce nom. Il nous apprend dans sa *Méthode iatroliptice* comment il fut amené à cette découverte.

Vers 1801, ayant à traiter un *rhumatisme universel* et après avoir essayé vainement tous les médicaments employés contre cette maladie, il fit frictionner son malade avec une forte teinture de quinquina rouge, en même temps qu'il lui administrait à l'intérieur cette même teinture, additionnée de plusieurs fois son volume d'eau. Ayant réussi dans son essai, il voulut expéri-

menter cette même préparation [1] dans les fièvres intermittentes; il n'eut qu'à se louer de cette nouvelle médication. Tous les malades atteints de fièvres intermittentes traitées par la teinture de quinquina furent guéris.

Avant Chrestien, on avait bien la teinture de quinquina ; mais on n'employait guère pour cette préparation que des quinquinas gris et des alcools très dilués ; aussi n'obtenait-on que des médicaments peu riches en principes fébrifuges et qui étaient plutôt toniques qu'antipériodiques. Les praticiens de cette époque, sans pouvoir déterminer la cause du peu d'efficacité des teintures de quinquina dans l'impaludisme, l'avaient cependant observée, et ils ne les administraient guère que comme toniques.

La teinture de quinquina de Chrestien avait au contraire les propriétés requises pour une bonne préparation fébrifuge, au moins à l'époque où ce praticien l'employait. Aujourd'hui on a des préparations bien plus énergiques et bien plus constantes, et certainement, si l'on avait à combattre l'élément intermittent dans une maladie, on n'emploierait pas la teinture de quinquina rouge.

Frappé de ses nombreux et constants succès, Chrestien se demanda à quel principe il devait les attribuer ; ce n'était certainement pas à l'alcool, car il était bien reconnu alors que ce menstrue était parfaitement dépourvu de propriétés fébrifuges ; aussi, malgré les idées du temps [2], fut-il obligé de conclure que c'était aux principes tenus en dissolution, qu'il devait ses guérisons.

La difficulté d'administrer une teinture faite avec de l'alcool à 90° lui donna l'idée de séparer le menstrue des principes actifs et d'administrer ces derniers seuls.

[1] Cette teinture de quinquina avait été obtenue en traitant deux onces de quinquina rouge de bonne qualité par 24 onces d'alcool à 36° Cartier et laissant macérer pendant huit jours.

[2] On pensait alors que les préparations alcooliques de quinquina n'étaient que toniques. Desbois (de Rochefort).

Il confia au professeur Reboul le soin de cette séparation ; ce dernier rendit compte de ses manipulations dans une réunion de la Société de Médecine pratique.

En étudiant la préparation de la Résine de quinquina, nous aurons l'occasion de revenir sur les opérations du professeur Reboul, et nous verrons que, quoique son procédé opératoire ait été modifié, le principe de la préparation est resté le même.

Chrestien essaya le nouveau produit, et de nouveaux succès vinrent confirmer ses prévisions.

Il appela le nouveau fébrifuge, *Résine de quinquina*, parce qu'il avait été obtenu en traitant le quinquina par l'alcool à 90°.

On n'admettait alors que deux sortes de matières extractives: les matières gommeuses obtenues par l'action de l'eau, et les matières résineuses ou résines préparées avec l'alcool.

Quand nous connaîtrons le mode de préparation du produit qui nous occupe, nous verrons que cette dénomination de résine est impropre, et c'est même probablement de cette fausse appellation que sont nées les erreurs des auteurs étrangers à Montpellier, qui ont écrit sur la préparation de cette substance.

Nous conserverons le nom consacré par l'usage pour éviter toute confusion, et nous ne l'appliquerons qu'au produit obtenu par Reboul et expérimenté d'abord par Chrestien, et plus tard par tous les médecins de Montpellier.

Chrestien avait remarqué que sa résine était insoluble dans l'eau et, de plus, que l'estomac ne la supportait pas très bien. Il attribua quelques rares insuccès au manque de tolérance de l'estomac pour cette substance, et chercha d'abord à la rendre soluble pour qu'elle fût plus absorbable.

Persuadé qu'il avait affaire à une résine, il la saponifia avec du carbonate de potasse; mais il n'obtint pas un produit aussi soluble que ce qu'il avait espéré.

Toutefois, ayant mélangé la résine de quinquina avec la moi-

tié de son poids de carbonate de potasse et ayant introduit le tout dans la bouche, il crut remarquer que, sous l'action de la salive, le mélange se dissolvait ; et comme pour lui la salive et le suc gastrique étaient identiques, il conclut que le mélange devrait se dissoudre dans l'estomac et qu'ainsi on devait établir la tolérance de cet organe.

C'est sur cette expérience mal conduite que serait, d'après nous, basé l'emploi de la fameuse potion de Montpellier, qui, tout en conservant les propriétés curatives de la résine, n'offre au malade déjà dégoûté qu'un médicament d'un aspect repoussant.

Malgré les bons résultats obtenus par les praticiens de Montpellier, l'usage de la résine ne se répandit pas au dehors. Tous les médecins de Paris qui expérimentèrent ce médicament le déclarèrent inefficace.

Ce désaccord entre les praticiens de Paris et ceux de Montpellier doit être attribué aux mauvaises préparations que les premiers expérimentèrent. En effet, comme nous le verrons plus loin, le mode de préparation de la Résine de quinquina, quoique très simple, n'a été connu que des pharmaciens de Montpellier, et les produits vendus sous ce nom et préparés à Paris étaient bien inférieurs au point de vue thérapeutique.

On ne peut nullement suspecter les résultats heureux des médecins de notre ville ; ils abandonnèrent en effet les autres préparations connues alors comme fébrifuges, pour n'employer que la résine de quinquina.

Or, on sait qu'au commencement du siècle, Montpellier et les environs surtout étaient entourés de marais, et que l'impaludisme exerçait les plus grands ravages sur les habitants de cette contrée. Il était donc facile aux médecins d'arriver à une conclusion sur la valeur curative des différents produits que nous fournit la matière médicale.

D'ailleurs, il nous suffira d'examiner rapidement les produits

fébrifuges employés à cette époque pour nous convaincre que la Résine de quinquina était de beaucoup le meilleur.

Nous ne parlerons que des produits les plus connus et dont l'action curative est reconnue. Nous devons placer au premier rang, soit à cause de la facilité de son obtention, soit à cause de son efficacité thérapeutique, la poudre de quinquina. On employait surtout la poudre de quinquina gris, que l'on administrait le plus souvent mélangée avec du miel.

Deux modes d'emploi étaient usités : les uns la donnaient à doses fractionnées, d'un à deux gros par jour, et cela pendant des semaines et même des mois. Les autres l'administraient à doses massives, trois, quatre et même cinq gros par jour. Dans le premier procédé, le quinquina était bien toléré ; mais on n'arrivait qu'à produire l'effet tonique et non l'effet fébrifuge; de plus, les malades étaient en général constipés et quelquefois il se produisait des obstructions intestinales.

Dans le second procédé, on obtenait d'assez bons résultats ; mais il arrivait très souvent que le remède n'était pas supporté ; il produisait presque toujours la diarrhée, occasionnée par la difficulté d'absorption d'aussi grandes quantités de médicament ; quelquefois même on avait des vomissements.

On connaît aujourd'hui la composition en principes actifs du quinquina gris ; il est facile de comprendre que l'on ne devait obtenir que rarement au moyen de cette substance la guérison d'emblée des fièvres intermittentes ; ce n'était que par suite des modifications apportées dans l'organisme par le médicament administré pendant longtemps, que l'on arrivait à un résultat favorable.

L'extrait aqueux était aussi employé, mais sa préparation était défectueuse et le produit obtenu n'avait pas une bien grande valeur. Outre le peu de solubilité des principes actifs du quinquina dans l'eau, on en détruisait encore la plus grande partie par une ébullition prolongée et par une évaporation à feu nu.

Aussi Desbois (de Rochefort) dit-il dans sa Pharmacopée que ce médicament n'était souvent qu'un mélange de principes gommeux et de charbon, et que l'on devait le considérer comme mauvais et inefficace. La teinture, comme nous l'avons vu déjà, était considérée comme tonique ; le vin jouissait des mêmes propriétés[1]. La résine, comme nous le verrons plus tard, contenait à poids égal dix fois autant d'alcaloïdes que le quinquina qui avait servi à la préparer, et de plus on se servait pour cette préparation du quinquina rouge, bien plus riche en quinine que le quinquina gris.

En 1810, Gomez avait bien trouvé la cinchonine; mais l'ignorance où l'on était sur la nature de ce produit et la difficulté de la préparation empêchèrent pendant longtemps qu'on ne l'employât comme fébrifuge. Jusqu'en 1820, époque à laquelle Pelletier et Caventou découvrirent la quinine, nous devons regarder la Résine de quinquina comme la forme des préparations du quinquina la plus riche en principes actifs, et considérer la découverte de Chrestien comme un premier pas fait vers les découvertes de ces deux chimistes.

Dans le courant de ce travail, nous verrons si depuis que les alcaloïdes du quinquina sont connus, ainsi que leurs propriétés, la Résine de quinquina doit être délaissée, ou si, au contraire, elle peut encore nous être utile.

[1] Chrestien employa encore un extrait alcoolique connu sous le nom de résino-extractif, et qui n'est autre que l'extrait alcoolique du Codex actuel ; on l'a surtout employé comme tonique ; comme fébrifuge, la Résine de quinquina a été préférée.

CHAPITRE II

Préparation.

La Résine de quinquina de Montpellier n'est qu'un extrait alcoolique obtenu en épuisant du quinquina rouge par de l'alcool à 90°, et recueillant le résidu après évaporation de l'alcool.

Reboul, qui la prépara le premier, fit évaporer au bain-marie la forte teinture que Chrestien lui avait confiée, et coula le produit, dès qu'il eut acquis une consistance semi-pâteuse, sur une plaque en marbre froide.

Plus tard, en 1805, dans une séance de la Société de Médecine pratique de Montpellier, Reboul décrivit le procédé complet de préparation qui lui paraissait le meilleur. Il faisait macérer pendant huit jours du quinquina rouge concassé dans douze fois son poids d'alcool, filtrait le liquide et évaporait la solution au bain-marie.

Ce procédé donnait le produit tel que nous l'obtenons aujourd'hui, mais en moins grande quantité, et, de plus, on perdait l'alcool qui avait servi à l'opération. Aussi fut-il bientôt modifié ; en premier lieu, dans le but de conserver l'alcool, on fit évaporer la teinture dans un bain-marie contenu dans la cucurbite d'un alambic.

Plus tard on fit macérer le quinquina rouge concassé, une première fois pendant dix jours, dans dix fois son poids d'alcool ; on passait la première teinture, que l'on conservait dans un vase bouché ; on traitait une seconde fois le même quinquina par cinq fois son poids d'alcool et on laissait macérer pendant cinq jours ; on retirait cette seconde portion d'alcool, qu'on ajoutait à la première, et l'on faisait ensuite évaporer comme nous l'avons déjà dit.

Ce procédé réalisait un progrès : on ne perdait plus que l'alcool, qui imprégnait le marc de quinquina de la seconde opération, et les principes dissous dans cet alcool.

Nous arrivons au procédé décrit dans la Pharmacopée du professeur Gay, et qui est reproduit dans les différents formulaires et pharmacopées composés à Montpellier :

Quinquina rouge en poudre grossière.....	Q. V [1].
Alcool à 86° centigrades.....	Q. S.

«On épuise le quinquina par des macérations réitérées et faites avec l'alcool : on filtre et on distille pour obtenir les 4/5 de la liqueur. On coule alors la masse résineuse dans un vase de porphyre ou de faïence, et on procède à l'évaporation au bain-marie jusqu'à consistance d'extrait; et dès que par le refroidissement la masse est presque cassante, on l'étend avec un bistortier en plaque, que l'on divise en tablettes, auxquelles on donne la forme de losanges, et que l'on étale sur un tamis de crin pour les faire sécher ; on les enferme dans un bocal que l'on bouche. »

Et Gay ajoute que 32 gram. de quinquina rouge de bonne qualité fournissent de 1 gram. et demi à 2 gram. de résine.

Le procédé que nous avons imaginé nous paraît être le meilleur. Aussi croyons-nous devoir le donner avec tous les détails nécessaires pour expliquer les modifications apportées aux autres procédés.

Quinquina rouge grossièrement pulvérisé....	Q. V.
Alcool à 86° centigrades.....	Q. S.

Pulvériser le quinquina assez finement pour avoir une poudre homogène, sans cependant atteindre une trop grande ténuité. Délayer ensuite le quinquina dans assez d'alcool pour obtenir une pâte semi-fluide. Introduire avec précaution le mélange dans

[1] On doit se servir du quinquina succirubra, seul quinquina rouge désigné par le Codex de 1884.

l'appareil à déplacement de Saint-Éloi, après avoir préalablement mis sur la grille du fond une mince couche de coton. Il est nécessaire que le quinquina soit suffisamment tassé et qu'il le soit d'une manière uniforme. Il faut éviter avec le même soin un tassement exagéré et les vides qui pourraient se produire dans la masse. On comprend très bien pourquoi la poudre ne doit être ni trop ténue ni trop tassée ; l'alcool ne pourrait pénétrer que difficilement le quinquina ; l'opération serait longue et les résultats mauvais. D'ailleurs ces prescriptions seraient insuffisantes et assez difficiles à appliquer si on n'avait déjà une pratique assez grande de ces opérations. On verse ensuite l'alcool par dixièmes, et assez lentement pour que la surface du quinquina n'en soit jamais recouverte.

On recueille l'alcool qui s'écoule et qui s'est déjà saturé, on le conserve ; on continue à ajouter peu à peu de nouvel alcool.

Nous avons constaté qu'avec un poids d'alcool égal à quinze fois le poids du quinquina que l'on traite, on avait épuisé ce quinquina. En effet, l'alcool qui s'écoule après que la quantité indiquée a passé sur l'appareil, quoique légèrement coloré, ne contient plus de principes actifs ; on peut s'en assurer facilement. Pour cela, on fait évaporer 50 gram. de ce liquide. Nous avons pratiqué plusieurs fois cette opération ; nous avons obtenu comme résidu de l'évaporation une substance dont le poids variait de $0^{gr}.,003$ à $0^{gr}.,007$, ce qui donnerait pour l'évaporation d'un litre de 0,06 à 0,14 d'extrait. On peut parfaitement abandonner cette petite quantité de produit, dont la valeur est de beaucoup inférieure et au combustible qui serait nécessaire pour l'obtenir, et à l'alcool que l'on perdrait.

Après avoir versé la dernière portion d'alcool et s'être assuré qu'il n'en passe plus par le robinet inférieur de l'appareil à déplacement, on verse sur le quinquina une quantité d'eau suffisante (la moitié environ du poids du quinquina), pour déplacer l'alcool qu'imbibe le quinquina.

On recueille l'alcool, qu'on ajoute aux autres portions déjà obtenues.

On introduit le tout dans un bain-marie placé dans la cucurbite d'un alambic, et l'on recueille environ les quatre cinquièmes du liquide introduit.

On verse le résidu dans une capsule en porcelaine ou en fer émaillé, et l'on évapore au bain-marie en ayant soin d'agiter, pour faciliter le contact de l'air avec les différentes parties de l'extrait et accélérer ainsi l'évaporation. Si l'on n'avait ce soin, il se formerait une croûte supérieure solide qui empêcherait la vapeur de s'échapper. Quand on peut surveiller l'évaporation et agiter continuellement la masse, on peut évaporer à feu nu. Ceci n'est possible que lorsqu'on se sert du gaz et qu'on peut régler la flamme à volonté ; il est toutefois plus prudent d'évaporer au bain-marie.

Quand la consistance de l'extrait est pâteuse, on prélève de petites quantités de la masse, que l'on refroidit brusquement en la mettant sur un corps froid et sec (une plaque de fer étamé ou même de marbre) pour s'assurer du degré de consistance qu'aurait la résine refroidie.

Dès que l'on a obtenu par le refroidissement d'une de ces portions une consistance solide et cassante, on coule la masse sur des plaques en fer-blanc. Après refroidissement, on casse la résine en menus fragments que l'on renferme dans des flacons bien bouchés et préalablement bien séchés.

On doit choisir pour faire l'évaporation un temps sec ; par un temps humide, avant que le refroidissement soit effectué, la résine, qui est très hygrométrique, absorbe assez d'humidité pour rester molle.

Nous ne voyons pas la nécessité ni même l'utilité de couler la résine en minces plaques, parfaitement régulières, et de la diviser ensuite en losanges, comme le recommandent les pharmacopées de Montpellier.

Quand on n'a pas à sa disposition assez d'alcool pour opérer comme nous l'avons dit, on peut distiller la première teinture produite, se servir de l'alcool ainsi obtenu pour traiter une seconde fois le quinquina, et recommencer si on le juge nécessaire.

Nous avons obtenu par notre procédé un poids de résine égal au 1/15 environ du quinquina rouge employé.

Nous examinerons plus loin les qualités physiques et la composition de ce produit.

Comme nous l'avons déjà dit, et comme on a pu s'en convaincre en lisant les différents procédés de préparation employés à Montpellier, la Résine de quinquina n'est qu'un extrait alcoolique obtenu en traitant le quinquina rouge par de l'alcool à 90°. J'insiste sur la nature de cette préparation, et avec raison, car à Montpellier seulement on la prépare ainsi qu'il convient.

Les ouvrages publiés en dehors de Montpellier et qui mentionnent la préparation de ce produit pharmaceutique, donnent un *modus faciendi* qui n'est pas le vrai et qui doit être rejeté.

On s'est basé, à Paris et ailleurs, pour faire cette préparation, sur cette appellation fausse de *résine*, et on a précipité par l'eau le résidu obtenu après l'évaporation de l'alcool, on a décanté le liquide, puis lavé plusieurs fois le précipité, afin d'obtenir un produit complètement insoluble dans l'eau. Et en effet ce serait le procédé que l'on devrait employer si l'on ne voulait avoir que le produit résineux, et encore l'obtiendrait-on mélangé à d'autres produits insolubles dans l'eau et qui ne sont pas cependant des résines. On obtient de cette façon des produits bien moins riches que le nôtre et qui ne doivent pas lui être substitués.

Non seulement les Pharmacopées étrangères à Montpellier, mais encore le Codex (1832 et 1837), qui fait loi pour le pharmacien, ont opéré comme nous l'avons dit.

Nous ne pouvons passer sous silence trois de ces préparations indiquées par les ouvrages les plus connus en pharmacie et qui sont reproduites par les autres traités pharmacologiques.

1° Dans la huitième édition du *Traité de Pharmacie* de E. Soubeiran, revue par Regnault, on trouve le procédé suivant :

Quinquina Calisaya.....	Q. V.
Alcool à 80°.....	Q. S.

«On épuise le quinquina par l'alcool et on distille pour retirer toute la partie spiritueuse de la liqueur.

»On verse sur le résidu 20 à 30 parties d'eau tiède, on sépare le dépôt, puis on lave à plusieurs reprises avec de l'eau froide. On le fait ensuite dissoudre dans une petite quantité d'alcool à 80° et l'on évapore la solution à l'étuve sur des assiettes, jusqu'à ce que le produit résinoïde soit sec et cassant.»

Ici deux erreurs à ajouter à celles que nous avons signalées précédemment : on emploie de l'alcool trop faible et du quinquina jaune au lieu du quinquina rouge.

2° Dans l'*Officine* de Dorvault (10e édition) on trouve :

« Dans le midi de la France, on emploie avec succès contre les fièvres intermittentes une préparation de quinquina sous le nom de résine ou résinoïde de quinquina, d'extrait résineux de quinquina, de magistère de quinquina ; voici la manière de l'obtenir: On épuise le quinquina jaune par l'alcool à 85° et l'on distille pour retirer toute la partie spiritueuse.

» On trouve dans le bain-marie un liquide laiteux qui surnage, une masse de matière insoluble. On sépare celle-ci de celui-là; on la lave et on la fait sécher ; c'est, en résumé, le résidu de l'extrait alcoolique de quinquina jaune précipité et lavé par l'eau. On obtient la Résine de quinquina gris de la manière. La Résine de quinquina rouge s'obtient par le procédé dit de Montpellier, en épuisant le quinquina par l'eau ; le marc restant est ensuite épuisé par l'alcool fort ; on distille pour recueillir l'alcool, et le résidu est lavé à l'eau, puis... fondu et coulé en masse.»

1° On n'emploie à Montpellier et dans le Midi qu'une résine, la Résine de quinquina rouge. Si l'on a quelquefois préparé d'au-

tres résines, ce n'est que sur ordonnance spéciale, et alors le *modus faciendi* devrait être, d'après nous, indiqué par la prescription.

2° L'alcool est à 90° et non à 85°.

3° On ne doit pas épuiser le quinquina rouge par l'eau avant de le traiter par l'alcool.

Nous avons essayé de faire fondre la résine de quinquina rouge obtenu par le procédé Dorvault, mais nous ne sommes arrivé qu'à la brûler; aussi croyons-nous pouvoir affirmer qu'elle ne fond pas.

C'est donc une quatrième inexactitude à ajouter à celles que l'on rencontre dans ce passage de Dorvault.

3° Dans le Codex de 1856 et de 1884, on ne parle pas de la Résine de quinquina ; dans ceux de 1832 et de 1837, on donne la préparation suivante, qui est probablement l'origine des erreurs commises, et que nous reproduisons à cause de cela :

Quinquina (Cinchona condaminea).....	1000
Alcool à 30° Cartier (80 cent.).....	4000

« Réduisez le quinquina en poudre demi-fine, faites-la macérer pendant quelques jours dans l'alcool ; passez avec expression et filtrez; mettez sur le résidu une nouvelle quantité d'alcool, faites une seconde, puis une troisième teinture.

» Réunissez les liqueurs filtrées et distillez-les au bain-marie. Versez sur le résidu 20 à 30 fois son volume d'eau tiède, lavez à plusieurs reprises la matière résineuse qui se séparera ; enfin faites dissoudre dans une petite quantité d'alcool à 31° et faites évaporer sur des assiettes à la chaleur de l'étuve jusqu'à ce que la résine soit devenue sèche et cassante. » (*Codex*, 1832 et 1837.)

Il y aurait à reproduire ici les observations faites déjà au sujet de la préparation donnée par E. Soubeiran ; il faut remarquer de plus que le Cinchona condaminea est gris ou jaune selon la

grosseur et l'âge, et non rouge comme l'exige la préparation de la Résine de Montpellier.

Nous devons toutefois noter que le Codex, en donnant cette préparation, ne dit pas qu'il s'agit de la résine qui nous occupe.

Nous aurions pu traiter ce chapitre en quelques lignes s'il ne s'était agi que de donner la préparation d'un produit connu et toujours le même ; mais la variation des procédés décrits hors de Montpellier nous a obligé à montrer l'origine de la Résine de quinquina, les diverses modifications qu'elle a subies à Montpellier, et enfin les erreurs des auteurs étrangers à notre École. De plus, il était nécessaire de donner un bon procédé de préparation, de montrer la supériorité de ce *modus faciendi* sur les autres que nous avions déjà examinés, et enfin d'expliquer l'utilité des modifications et des additions que nous avons fait subir aux procédés primitifs. Pour arriver à ces fins, nous avons dû donner à ce chapitre une étendue qu'on n'a pas l'habitude de rencontrer dans les ouvrages similaires à propos d'une préparation pharmaceutique.

CHAPITRE III

Propriétés pharmaceutiques et Composition.

Par propriétés pharmaceutiques, nous entendons les propriétés physiques et chimiques. Nous traiterons dans un chapitre spécial des propriétés médicinales, c'est-à-dire des propriétés physiologiques et thérapeutiques.

Avant d'étudier ces propriétés et la composition de la Résine de quinquina, il est nécessaire de prévenir que nous ne parlons que du produit obtenu par notre procédé ; si nous avons à parler des autres produits, nous l'indiquerons.

Propriétés physiques.— La Résine de quinquina est solide, d'un rouge marron brillant lorsqu'elle est bien séchée ; elle est cassante, à cassure nette et brillante lorsqu'elle est fraîche ; elle ternit rapidement au contact de l'air humide. Elle a une saveur amère, différant cependant de celle du sulfate de quinine par l'intensité et aussi par la qualité. Pas d'odeur lorsqu'on la sent en faible quantité ; mais lorsqu'on débouche un flacon qui en contient assez, et depuis un certain temps, on perçoit une odeur rappelant un peu celle du raisiné. Elle est très hygrométrique, aussi doit-on la conserver dans des vases préalablement bien séchés et hermétiquement fermés.

La Résine de quinquina étant une substance composée de plusieurs principes de propriétés différentes, il est difficile de déterminer sa solubilité dans les différents liquides neutres. En effet, à l'exception de deux ou trois qui la dissolvent complètement, les autres n'en dissolvent qu'un ou plusieurs principes sans dissoudre les autres. Nous la considérerons comme insoluble dans un liquide, lorsque nous n'aurons pas pu la faire dissoudre

complètement dans ce liquide, quelle que soit la quantité du liquide employé.

Insoluble dans l'eau, dansl'éther et dans le chloroforme, insoluble dans l'alcool faible, soluble dans trois fois son poids d'alcool à 90° et dans six fois son poids de glycérine neutre. Pour la dissoudre dans la glycérine, on doit chauffer le mélange à 80° ; par refroidissement, la résine ne se précipite pas ; quand on ajoute l'eau à cette solution, la résine se précipite ; les sirops ni l'alcool à 80° ne la précipitent pas. Une solution de carbonate de potasse, même concentrée, ne la dissout pas ; il en est de même d'une solution d'acide tartrique. Insoluble dans l'acide chlorhydrique étendu. Chauffée à 40°, elle se ramollit ; en chauffant davantage, elle passe à l'état pâteux; à 60° elle est semifluide, à 80° elle est complètement liquide.

En chauffant plus fortement, elle perd toute l'eau d'hydratation, se sèche et, si on continue à chauffer, elle brûle.

Si on la frotte avec de la laine, par un temps sec, et après l'avoir bien séchée, elle acquiert des propriétés électriques : elle attire en effet les corps légers : papier, barbes de plumes, etc.

Propriétés chimiques. — Nous ne pouvons guère mentionner que sa composition et l'action de l'acide nitrique concentré qui la carbonise sans la dissoudre.

Composition. — Elle renferme les produits contenus dans le quinquina rouge et solubles dans l'alcool à 90°.

Nous ne ferons que les mentionner : les alcaloïdes du quinquina, quinine, cinchonine, quinidine, etc., y sont, soit à l'état de quinate, de quinotannate ou encore unis avec le rouge cinchonique.

De plus, on y trouve des substances grasses et des substances résineuses.

Ce qu'il importe surtout de connaître, c'est la proportion des principes actifs de la quinine et de la cinchonine, et, de plus, la

relation qui existe entre les poids de ces principes actifs et les poids du quinquina rouge d'où on les a extraits.

Nous n'avons trouvé dans nos recherches qu'une analyse faite par Bories, et dont le résultat se trouve dans les *Nouvelles Annales cliniques de la Société de Médecine pratique de Montpellier* de 1822. Cette analyse, faite par le procédé de préparation des alcaloïdes de Pelletier et Caventou, est assez complète ; mais le résultat ne peut nous être d'une bien grande utilité : en effet, la résine provenait d'un mélange des trois quinquinas.

Nous devons donc nous en tenir au résultat fourni par trois analyses faites par nous.

Il résulte d'abord des nombreuses préparations que nous avons faites pendant notre internat dans les hôpitaux, que la quantité de résine fournie par 1 kilogr. de bon quinquina rouge varie de 60 gram. à 80 gram. ; c'est en moyenne la quinzième partie du quinquina traité.

Deux de nos analyses ont été exécutées à l'École pratique sous la surveillance de M. Astre.

La troisième a été faite à l'hôpital ; elle est plus complète que les deux autres, et c'est par elle que nous commencerons.

Le quinquina qui avait fourni la résine dosée avait été livré titré, le titrage vérifié et reconnu exact donnait 22 °/₀ de sulfate de quinine et 14 °/₀ de sulfate de cinchonine.

La quantité de résine obtenue par notre procédé était de 73^{gr},50 pour 1,000 gram. de quinquina rouge et contenait pour 100 gram. :

Sulfate de quinine.....	27 gr. 50 centigr.
Sulfate de cinchonine.....	16 — 03 —

Cette analyse, faite aussi exactement que possible, nous montre que la Résine de quinquina contient environ le 1/4 de son poids de sulfate de quinine et le 1/6 de sulfate de cinchonine. Quoique nous donnions les résultats des quantités de quinine à

l'état de sulfate, nous ne prétendons pas que la résine contienne ce sel ; c'est pour la commodité de l'exposition, et parce que nous avons obtenu dans l'analyse la quinine à l'état de sulfate, que nous présentons les faits de cette manière.

De plus, on voit que par notre méthode le quinquina est complètement épuisé, puisque les quantités de quinine et cinchonine contenues dans le quinquina et celles qui en ont été retirées ne diffèrent que de 3 gram. par kilogramme de quinquina.

Dans les deux autres analyses, d'ailleurs très incomplètes, nous n'avons dosé que la quinine contenue dans la résine. Le titre du quinquina d'où l'on avait extrait les produits analysés nous était inconnu. La première nous a donné pour 100 gram. de résine :

Sulfate de quinine.....	19 gr. 75 centigr.
La seconde, pour la même quantité de résine, sulfate de quinine....	24 — 25 —

Nous devons, de ce qui précède, conclure que la Résine de quinquina n'a pas une composition constante, qu'elle varie probablement avec les quinquinas employés et aussi avec les procédés de préparation. Toutefois, c'est toujours une préparation très riche en principes actifs fébrifuges, et contenant de plus les matières astringentes et toniques contenues dans le quinquina rouge.

Les résines de quinquina que fournit le commerce sont encore plus variables que celles obtenues par les procédés de Montpellier ; elles sont beaucoup moins riches que ces dernières en principes actifs.

Nous tirons ces conclusions des considérations exposées à propos du *modus faciendi*, ainsi que de ce qui a été dit sur les variétés des quinquinas employés.

En effet, en admettant que les quinquinas employés aient la même composition que ceux que nous employons, les produits

obtenus contiendront en moins que les nôtres tous les principes solubles dans l'eau, c'est-à-dire les quinates de quinine, de cinchonine, de quinidine, de cinchonidine et une partie des matières colorantes.

On trouve en outre, sous le nom de Résine de quinquina, un produit dont nous ignorons complètement la préparation et la composition, et qui est à peu près insoluble dans l'alcool à 90° et dans la glycérine.

On ne doit pas s'étonner de la diversité d'action de la résine, connaissant la variabilité de produits fournis sous ce nom.

CHAPITRE IV

Propriétés médicinales.

A. Propriétés physiologiques. — Malgré nos recherches, nous n'avons pu trouver des documents sérieux sur les propriétés physiologiques de la Résine de quinquina.

Aussi nous contenterons-nous de donner les résultats d'une expérimentation assez imparfaite que nous avons tentée sur nous-même.

Le 28 avril dernier, nous avons pris en trois fois, et à deux heures d'intervalle, 5 gram. de sulfate de quinine.

Avant la première prise, nous avions constaté 80 pulsations ; après la deuxième, le pouls était monté à 86 ; après la troisième, au contraire, il descendit à 75.

Les perceptions n'étaient pas troublées.

Rien d'anormal ne fut remarqué dans les différents systèmes ou appareils de l'économie.

29 avril. Après avoir pris la même dose de Résine de quinquina, et de la même façon que la veille, nous avons constaté :

1° Que le pouls avait 66 pulsations ;

2° Que nous avions un peu d'anorexie causée par un dégoût des aliments (tout nous paraissant avoir mauvais goût). De plus, il y avait un peu de constipation.

30. Même dose que les jours précédents. — Pulsations 60.

Après la seconde dose, envie de vomir ; la troisième a été suivie de vomissements peu abondants mais très fréquents ; anorexie complète, constipation opiniâtre.

Il nous a semblé avoir des bourdonnements d'oreilles et une diminution de la vue ; mais on pourrait attribuer ces phénomènes à une atonie de l'organisme causée par une privation de nourriture pendant deux jours.

Nous n'avons pas osé pousser plus loin notre expérience.

Il nous semble impossible de conclure après une expérimentation aussi courte. Nous nous contenterons de faire remarquer la diminution du nombre des pulsations et notre constipation. Quant à l'intolérance gastrique, nous l'attribuons à une idiosyncrasie.

B. Action thérapeutique. — Si les propriétés physiologiques de la Résine de quinquina ont été peu étudiées, on a par contre beaucoup expérimenté la Résine de quinquina au point de vue thérapeutique.

Comme tous les médicaments connus, elle a eu dans son histoire des défenseurs opiniâtres exagérant ses propriétés, et des détracteurs non moins opiniâtres, niant son action même la plus indéniable, sa propriété curative des fièvres intermittentes.

Personne aujourd'hui ne discute cette action fébrifuge ; elle a été très bien étudiée et est certainement, de toutes les propriétés de la Résine de quinquina, celle qui est la mieux connue ; nous y reviendrons un peu plus loin.

L'action tonique, quoique moins connue, n'en est pas moins réelle. Certains professeurs de notre Faculté n'administrent même aujourd'hui la résine que pour utiliser cette propriété.

Inutile de citer des observations pour démontrer cette action ; un examen rapide de la composition de cette substance suffit pour montrer qu'elle contient sous un petit volume tous les principes toniques du quinquina rouge, qui est le tonique par excellence.

On a cité encore ses propriétés antipyrétique, antiseptique et antiputride ; la constitution de notre produit semblerait bien indiquer qu'il doit jouir de ces vertus, mais encore rien n'est bien démontré à ce sujet, et notre faible expérience ne nous permet pas de conclure.

Certains praticiens, se basant sur les propriétés que nous venons d'énumérer, ont donné la Résine de quinquina dans les maladies à température élevée : fièvre typhoïde, rhumatisme, etc. ; dans les fièvres éruptives, variole, rougeole, scarlatine ; dans les maladies à suppurations prolongées ou à sécrétions morbides septiques.

Nous ne nous arrêterons pas plus longtemps sur l'efficacité du médicament qui nous occupe dans ces diverses affections, nous nous étendrons au contraire sur sa vertu fébrifuge.

De tout ce que nous avons lu, entendu ou observé pendant notre stage médical, nous pouvons conclure à l'efficacité de la résine de quinquina comme antipériodique, et la considérer, avec la quinine, comme médicament spécifique de la malaria.

Ce n'est pas seulement un adjuvant de la quinine, c'est encore un succédané de ce précieux alcaloïde, et il arrive même quelquefois que le succédané donne de meilleurs résultats que le spécifique.

On ne doit pas trop s'étonner de ce que j'affirme en dernier lieu : la morphine ne remplit pas toujours toutes les indications de l'opium, et dans bien des cas l'opium fait merveille lorsque la morphine a échoué ; de même ici, la quinine peut rester sans résultats là où la résine suffira pour amener la guérison.

Bon nombre de cliniciens, et pour n'en citer qu'un exemple,

Trousseau, ont continué à donner le quinquina malgré la découverte de la quinine.

Quelque théorie qu'on admette pour expliquer la cause de la malaria, il sera facile de se convaincre que la Résine de quinquina doit agir plus énergiquement que la quinine donnée comme on la prescrit ordinairement aux doses de 1 gram. à 1^{gr},50.

On donne en effet de 1 à 8 gram. de Résine de quinquina, doses qui contiennent un poids de quinine égal à celui de la quinine que l'on donnerait si l'on administrait cette dernière substance seule ; de plus, il y a de la cinchonine qui agit, elle aussi, favorablement, et des tannins qui modifieront heureusement le terrain en le tonifiant.

Un fait assez curieux et signalé par tous les auteurs, c'est la tolérance des malades pour la Résine de quinquina. Des doses énormes de ce médicament répétées pendant très lontemps n'ont jamais produit les bourdonnements d'oreilles, si fréquents avec la quinine.

Lorsqu'on administre la Résine de quinquina en dehors de la potion de Montpellier, on remarque qu'elle produit de la constipation ; au contraire, administrée dans cette dernière potion, elle est laxative ; on doit attribuer cette dernière propriété aux sels de potasse qui y sont contenus.

On comprend très bien que certains praticiens qui n'avaient jamais employé la résine que dans la potion de Montpellier, aient affirmé que ce médicament était laxatif; *post hoc ergo propter hoc.*

CHAPITRE V

Pharmacologie.

Les formes pharmaceutiques d'administration de la Résine de quinquina ne sont pas nombreuses ; jusqu'à aujourd'hui on n'a guère employé que la potion dite de Montpellier.

Cette potion a été d'abord formulée comme il suit :

Résine de quinquina.....	8 gr.
Sel d'absinthe (carbonate de potasse).....	4 —
Eau.....	80 —
Sirop simple.....	30 —

ou plus simplement encore :

Résine de quinquina.....	8 gr.
Carbonate de potasse.....	4 —
Eau.....	40 —

Pulvériser aussi finement que possible la Résine de quinquina, ajouter le carbonate de potasse pulvérisé et délayer le tout dans le véhicule.

Plus tard on joignit à la Résine de quinquina le sulfate de quinine, et on ajouta de l'acide tartrique, de l'acide sulfurique ou de l'eau de Rabel pour dissoudre le sulfate de quinine. Et la potion fut formulée :

Sulfate de quinine.....	0,60 à 1 gr. 50
Acide tartrique.....	Q. S.
Résine de quinquina.....	4 gr.
Carbonate de potasse.....	2 —
Eau.....	90 —
Sirop simple.....	30 —

Certains praticiens ne mettaient pas d'acide pour dissoudre le sulfate de quinine, d'autres ne mettaient pas de sirop et réduisaient la quantité d'eau à 40 gram.

Pour préparer la potion à l'acide, on faisait d'abord dissoudre le sulfate de quinine dans 20 gram. d'eau acidulée avec l'acide employé, et on mélangeait ensuite dans un mortier assez grand cette solution avec la suspension de la résine et du carbonate de potasse dans 20 gram. d'eau. Un vif dégagement d'acide carbonique se produisait, et il se formait des grumeaux qui étaient divisés par trituration dans le mortier.

Lorsque l'estomac du malade ne tolérait pas le médicament, on ajoutait XX gouttes de laudanum.

Cette potion, encore très employée à Montpellier, ne présente pas les caractères d'une bonne préparation pharmaceutique. Elle est d'une consistance pâteuse, d'une couleur de chocolat et d'une saveur amère persistante. En résumé, aspect peu agréable, saveur mauvaise. Un chef de service de Saint-Éloi disait très spirituellement que cette potion suffisait à dégoûter les malades des fièvres intermittentes.

On ne s'explique pas la présence du carbonate de potasse dans cette potion : les uns ont prétendu que c'était un adjuvant de la résine; d'autres, et ce sont les plus nombreux, ont voulu qu'elle en aidât la dissolution.

Il est reconnu aujourd'hui que le carbonate de potasse n'a aucune action fébrifuge, et qu'au lieu d'aider la dissolution de la résine, il précipite au contraire les alcaloïdes qui auraient pu être dissous.

De plus, il rend la potion nauséeuse ; ce sel est donc inutile, il est même nuisible ; on doit donc le supprimer de la potion.

On s'explique encore moins la présence simultanée du carbonate de potasse et de l'acide nécessaire à la dissolution du sel de quinine. Par le mélange indiqué plus haut, l'acide réagit sur le carbonate de potasse, chasse l'acide carbonique et se combine

avec la base. De là, un nouveau sel qui n'a ni action fébrifuge ni action dissolvante, et est par conséquent inutile. En outre, la quinine tenue en dissolution par l'acide se précipite dès que ce dernier est neutralisé, et se fixe sur la résine indissoute pour former des grumeaux que l'on ne parvient qu'avec peine à diluer.

Aussi proposons-nous de remplacer toutes ces potions par la suivante :

Sulfate de quinine	Q. V.
Acide tartrique	Q. S.
Résine de quinquina	4 gr.
Rhum	40 —
Eau	80 —

Le rhum ajouté ne suffit pas pour dissoudre la résine, mais la potion est moins pâteuse que les précédentes et la saveur en est meilleure.

Si le sulfate de quinine n'était pas indiqué, on supprimerait en même temps l'acide tartrique.

On donne depuis quelque temps, mais alors surtout comme tonique, la Résine de quinquina dissoute dans la glycérine. Voici la formule donnée par M. le professeur Grasset dans son cours de Thérapeutique :

Résine de quinquina	8 gr.
Glycérine	50 —
Sirop d'écorces d'oranges amères	250 —

Cette potion, d'une couleur vineuse, a une limpidité parfaite et une saveur assez franche.

La dissolution de la résine dans la glycérine se fait à chaud, elle ne précipite pas par refroidissement ni par l'addition d'un sirop. Au contraire, elle précipite abondamment par l'addition de l'eau.

Si on veut avoir l'action fébrifuge, on ne doit pas ajouter

du sirop, afin d'avoir moins de véhicule à faire prendre au malade.

On peut encore administrer la Résine de quinquina, soit en pilules, soit dans des cachets Limousin. On n'obtient ces préparations que difficilement ; la résine est en effet très difficile à pulvériser, elle est de plus très hygrométrique.

CONCLUSIONS.

De l'étude qui précède, nous croyons devoir conclure qu'il est nécessaire :

1° De conserver la Résine de quinquina de Montpellier, à cause de la supériorité qu'elle a sur toutes les préparations pharmaceutiques du quinquina, et surtout parce qu'elle peut nous être utile pour aider et même remplacer le sulfate de quinine (Voir Actions thérapeutiques);

2° D'adopter un nom unique et répondant bien à la préparation, afin d'éviter une confusion inévitable par l'usage de plusieurs noms plus ou moins impropres ;

3° D'inscrire la préparation au Codex, pour empêcher que des produits de composition bien différente ne soient vendus sous le même nom ;

4° De supprimer la potion dite de Montpellier, et de la remplacer par une préparation plus rationnelle.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
Correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

Vu :
Le Directeur,
E. DIACON.

LISTE DES PRÉPARATIONS

1. Teinture de quinquina.
2. Vin de quinquina.
3. Extrait alcoolique de quinquina.
4. Extrait aqueux de quinquina.
5. Résine de quinquina de Montpellier.
6. Solution de Résine de quinquina dans la glycérine.
7. Élixir de quinquina.
8. Sulfate de quinine.
9. Sulfate de cinchonine.